

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 21 034 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 J 1/00**  
A 61 K 31/565

②① Aktenzeichen: 102 21 034.9  
②② Anmeldetag: 3. 5. 2002  
④③ Offenlegungstag: 20. 11. 2003

DE 102 21 034 A 1

⑦① Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦④ Vertreter:  
Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &  
Schneider, 10117 Berlin

⑦② Erfinder:  
Ring, Sven, 07749 Jena, DE; Schubert, Gerd, Dr.,  
07743 Jena, DE; Tornus, Ingo, Dr., 16761  
Hennigsdorf, DE; Kaufmann, Günter, Dr., 07743  
Jena, DE; Elger, Walter, Dr., 14195 Berlin, DE;  
Schneider, Birgitt, 07745 Jena, DE

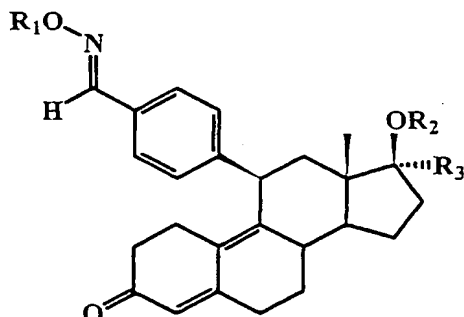
⑤⑤ Entgegenhaltungen:  
DE 198 09 845 A1  
DE 197 06 061 A1  
DE 43 32 284 A1  
DE 43 32 283 A1  
EP 00 57 115 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide, Verfahren zu deren Herstellung, diese Steroide enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

⑤⑦ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze beschrieben, in der R<sub>1</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, COSR<sub>4</sub> oder CONHR<sub>5</sub> steht, worin R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist, worin ferner R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Acyl steht und R<sub>3</sub> für eine C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind. Außerdem wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I angegeben. Die Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln einsetzbar.



DE 102 21 034 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur postmenopausalen Substitutionstherapie von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden.

[0002] Antigestagen wirksame Steroide sind bereits aus EP 0 057 115 A2 bekannt. Es kann sich hierbei um in 11-Stellung substituierte 3-Oxo-estra-4,9-diene handeln.

[0003] Aus DE 43 32 283 A1, DE 43 32 284 A1, DE 198 09 845 A1 (PCT/DE 99/00 408) sind 11 $\beta$ -Benzaldoxime der Steroidreihe bekannt, die spezielle antigestagene Eigenschaften aufweisen:

In DE 43 32 283 A1 und DE 43 32 284 A1 sind 11 $\beta$ -Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-dien-Derivate beschrieben, die gemäss DE 43 32 283 A1 in 17 $\beta$ -Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in 17 $\alpha$ -Stellung mit  $\omega$ -Fluoralkyl substituiert sein können.

[0004] In DE 198 09 845 A1 sind substituierte 11 $\beta$ -Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-diene beschrieben. Es handelt sich hierbei um S-substituierte Kohlensäurethiolester dieser Verbindungen. Die Verbindungen können ebenfalls in 17 $\beta$ -Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in 17 $\alpha$ -Stellung mit w-Fluoralkyl substituiert sein.

[0005] Andererseits sind Steroide mit 17 $\alpha$ -Fluoralkylketten in DE 197 06 061 A1 offenbart. Diese Verbindungen, insbesondere ZK 230211 (4-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd: U. Führmann; H. Hess-Stumpp, A. Cleve, G. Neef, W. Schwede, J. Hoffmann, K.-H. Fritzemeier und K. Chwalisz: J. Med. Chem., 2000, 43, 5010-5016), zeigen eine nahezu reine antagonistische Aktivität, hohe Rezeptorselektivität und u. a. antiproliferative Aktivität in Tumormodellen.

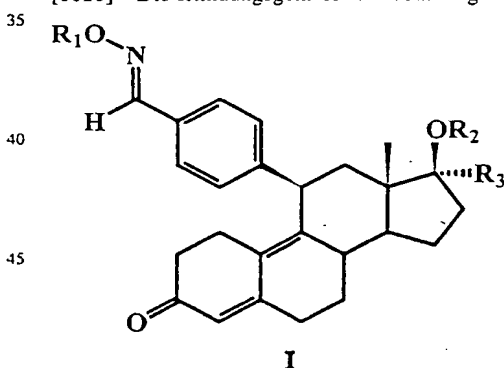
[0006] Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, Wirkstoffe mit antigestagener Wirkung zu finden, die gegenüber den bekannten Verbindungen deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung aufweisen und die zur postmenopausalen Substitutionstherapie oder zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden geeignet sind.

[0007] Eine weitere Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffe zu finden.

[0008] Weiterhin besteht eine Aufgabe darin, pharmazeutische Präparate zu finden, die die Wirkstoffe enthalten.

[0009] Die Aufgabe wird gelöst durch die erfindungsgemässen 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide gemäss Anspruch 1, durch das Verfahren zu deren Herstellung gemäss Anspruch 7, durch ein Pharmazeutisches Präparat, enthaltend die erfindungsgemässen Verbindungen gemäss Anspruch 10 sowie die Verwendung der erfindungsgemässen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemäss Anspruch 11. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0010] Die erfindungsgemässen Verbindungen haben die allgemeinen Formel I:



worin

R<sub>1</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, COSR<sub>4</sub> oder CONHR<sub>5</sub> steht, worin R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Acyl steht und

R<sub>3</sub> für eine C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind.

[0011] In allen übrigen Positionen des Steroidgrundgerüsts sowie an dem Phenylrest in 11 $\beta$ -Stellung können anstelle von Wasserstoff andere beliebige Substituenten, insbesondere Alkyl- und Arylgruppen, gebunden sein. Ausserdem betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen. Derartige Säureadditionssalze können Salze anorganischer und organischer Säuren sein, beispielsweise Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966 sowie in: Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

[0012] Bei den in der vorliegenden Erfindung erwähnten Resten R<sub>1</sub> handelt es sich insbesondere um ein Wasserstoffatom oder um eine Methylgruppe oder um Acylgruppen, wie beispielsweise um Formyl-, Acetyl-, Propionyl- und Benzoylreste, oder um Kohlensäureestergruppen, beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylreste, oder um

Kohlensäurethiolestergruppen, wie Methylthiocarbonyl- oder Ethylthiocarbonylreste, oder um Urethangruppen, wie Ethylaminocarbonyl- oder unsubstituierte oder substituierte Phenylaminocarbonylreste. Der substituierte Phenylaminocarbonylrest ist vorzugsweise mit einem C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Perfluoralkylrest substituiert.

[0013] R<sub>2</sub> steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder eine Acetylgruppe.

[0014] R<sub>3</sub> steht insbesondere für ein Perfluoralkyl mit n = 1, 2 oder 3. Somit kann R<sub>3</sub> für 1,1,1-Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl oder 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl stehen. Ausserdem kann R<sub>3</sub> für 1,1,1-Trifluorethyloxy-methyl stehen, wenn R<sub>3</sub> durch die allgemeine Formel CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> gegeben ist und in diesem Falle m = 1 und n = 1 sind.

[0015] Die erfindungsgemässen Verbindungen sind insbesondere die folgenden 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide:

- 1) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 2) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(Z)-oxim
- 3) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 4) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 5) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetyfoxim
- 6) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 7) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim
- 8) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim
- 9) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim
- 10) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 11) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 12) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 13) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 14) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetyloxim
- 15) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 16) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-((4-trifluormethoxy)phenylamino)carbonyl]oxim
- 17) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim
- 18) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim
- 19) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim
- 20) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
- 21) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
- 22) 4-[17β-Hydroxy-17α-((1,1,1-trifluorethyloxy)methyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

[0016] In den Dokumenten zum Stand der Technik werden die erfindungsgemässen 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide und deren Ester-, Thiolester- oder Urethan-Derivate nicht offenbart. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind daher neu und aus der Literatur bisher nicht bekannt. Das biologische Wirkprofil der genannten Verbindungen ist nicht beschrieben. Es ist nicht möglich, mit einem "Antigestagen" alle potentiellen Anwendungsmöglichkeiten abzudecken (W. Elger, K. Chwalisz, Reproduktionsmedizin, 1999, 15, 318-335; I. M. Spitz, H. J. Bennink: Steroids, 2000, 65, 837-838). Die erfindungsgemässen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie, auch in Kombination mit einem Estrogen, geeignet oder können zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden eingesetzt werden.

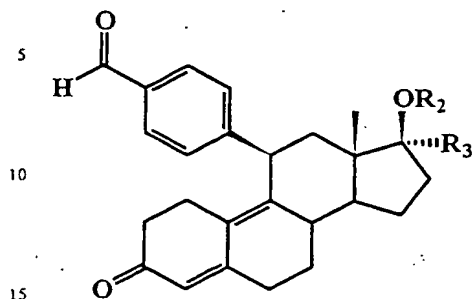
[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Herstellungsverfahren für die erfindungsgemässen 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide.

[0018] Die 17α-Fluoralkylgruppen können in das Steroidgerüst eingeführt werden, indem nach an sich bekannten Methoden von einem 17-Keton ausgegangen wird. So ist von Ruppert die Herstellung des Trifluormethyltrimethylsilans beschrieben worden (Tetrahedron Letters, 1984, 25, 2195), das in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid zur Einführung der Trifluormethylgruppe aus Aldehyden und Ketonen bestens geeignet ist. (R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, J. Org. Chem., 1991, 56, 984 und Lamberth, J. prakt. Chem., 1996, 338, 586-587, Ruppert's Reagent).

[0019] Zur Einführung der homologen Fluoralkylgruppen in das Steroidgerüst kann von 17-Ketonen ausgegangen werden. Hierzu sind Verfahren beschrieben worden, bei denen Fluoralkylverbindungen mit der allgemeinen Formel Halogen-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, mit Metallen zu metallorganischen Verbindungen der Alkali- oder Erdalkalireihe mit der allgemeinen Formel Metall-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> in situ umgesetzt werden. Letztere können anschliessend mit den 17-Ketonen zu 17α-Fluoralkyl-17β-hydroxyverbindungen umgesetzt werden. (DE 197 06 061 A1). Die 17α-Fluoralkoxymethylgruppierung kann vorzugsweise durch Ringöffnungsreaktion aus einem entsprechenden 17(20)-Spiroepoxid eingeführt werden (Ponsold, Hüb-

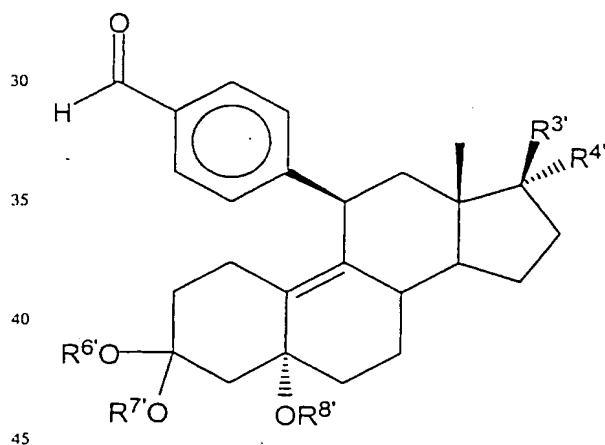
# DE 102 21 034 A 1

ner, Schnabel, Strecke, Arzneimittel-Forschung (Drug Res.), 24 (1974) 896-900] eingeführt werden.  
[0020] Das Verfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien mit der allgemeinen Formel II:



## II

die zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen mit der allgemeinen Formel I benötigt werden, ist in EP 0 411 733 A2 und DE 43 32 283 A1 beschrieben: Zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel II kann beispielsweise eine mit der nachfolgenden allgemeinen Formel III angegebene Verbindung verwendet werden, wobei bei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, und R<sup>8</sup>: die entsprechende Bedeutung in EP 0 411 733 A2 in Formel II angegebenen Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> bzw. R<sup>8</sup> haben:



## III

und diese hierzu unter Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Erwärmung, in eine Verbindung überführt werden, bei der die Reste in 3-Stellung zu einer 3-Oxo-Gruppe umgesetzt und durch Austritt der Hydroxygruppe in 5 $\alpha$ -Stellung eine  $\Delta^{4,5}$ -Doppelbindung im Steroidgrundgerüst gebildet werden. Hierzu sind in EP 0 411 733 A2 nähere Angaben enthalten, die hiermit als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung aufgenommen werden. Die zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel III eingesetzten Verfahren, die von den letztendlich gewünschten Substituenten der erfindungsgemässen Verbindungen abhängen, sind in EP 0 411 733 A2 ebenfalls näher angegeben. Daher wird die sich darauf beziehende Offenbarung in diesem Dokument ebenfalls in die vorliegende Anmeldung aufgenommen. Die entsprechenden Angaben in DE 43 32 283 A1 zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel II werden ebenfalls als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.

[0021] Zur Bildung der Benzaldoximgruppe und damit zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen mit der allgemeinen Formel I wird in erfindungsgemässer Weise vorgeschlagen, die durch Einführung der fluorierten Alkylgruppe in 17 $\beta$ -Stellung erhaltene Verbindung mit der allgemeinen Formel II mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umzusetzen, so dass ein 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroid entsteht, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, und diese Verbindung anschliessend gegebenenfalls zu verestern, zu verethern oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat zu überführen. Die weiteren Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> in dieser allgemeinen Formel haben die weiter oben angegebenen Bedeutungen. Das Salz des Hydroxylamins ist dabei vorzugsweise ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat. Das basische Lösungsmittel ist vorzugsweise Pyridin.

[0022] Zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen kann die Verbindung mit der allgemeinen Formel II in

# DE 102 21 034 A 1

einer alternativen Ausführungsform der Erfindung auch mit einer Verbindung mit der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{-O-R}_1$ , worin  $\text{R}_1$  die vorgenannte Bedeutung hat, umgesetzt werden. Auch diesbezüglich wird auf die entsprechende Beschreibung in DE 43 32 283 A1 verwiesen, die hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung mit aufgenommen wird.

[0023] Die Methoden für die in vitro- und die in vivo-Tests mit den erfindungsgemässen Verbindungen können EP 0 411 733 A2 sowie DE 43 32 283 A1 entnommen werden:

Die erfindungsgemässen  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroide werden am Progesteronrezeptor gebunden (vgl. Tab. 1) und besitzen im Vergleich zu RU 486 (4-[ $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien- $11\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin) in der Regel eine deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung, nachgewiesen durch die verminderte Glucocorticoid-Rezeptorbindung in viro (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1

Rezeptorbindung von  $17\alpha$ -Fluoralkyl- $11\beta$ -benzaldoxim-Steroiden

Verbindung nach Beispiel	relative molare Bindungs- affinität RBA (%) zum Progesteronrezeptor Progesteron = 100 %	relative molare Bindungs- affinität RBA (%) zum Glucocorticoidrezeptor Dexamethason = 100 %
1	272	163
2	123	113
3	98	187
4	23	10
5	0,5	10
6	230	84
zum Vergleich:		
RU 486 (Mifepriston ®) *	506	685
Onapriston ®	22	39

\* RU 486: 4-[ $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien- $11\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin

## DE 102 21 034 A 1

Tabelle 2

Frühabortive Wirkung bei der Ratte nach subcutaner Applikation vom 5.-7.-Graviditätstag [Applikation 0,2 ml/Tier/Tag in Benzoylbenzoat/Rizinusöl (1 + 4 v/v)]

Substanz	Dosis (mg/Tier/Tag)	Komplette Graviditätshemmung *	
		N <sup>#</sup> /N	
Vehikel		0/6	0
Beispiel 1	1	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	1/4	75
	0,03	0/6	0
Beispiel 2	1	5/5	100
Beispiel 3	1	4/4	100
Beispiel 4	1	2/4	50
Beispiel 6	1	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	0/4	0
RU 486 **	3	5/5	100
	1	1/5	20
	0,3	0/5	0
ZK 230 211 ***	3	4/4	100
	1	3/4	75
	0,3	0/6	0

\* leere Uteri

\*\* RU 486: 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-N,N-dimethylanilin

\*\*\* ZK 230211: 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(propin-1yl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

N: Zahl der angepaarten Weibchen

N<sup>#</sup>: Zahl der nichtgraviden Weibchen

[0024] Die erfindungsgemässen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie und zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen sowie dysmenorischen Beschwerden geeignet.

[0025] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneistoffe (pharmazeutische Präparate) zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Anwendung, die zusammen mit üblichen Trägern und gegebenenfalls Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

[0026] Erfindungsgemässe Arzneimittel werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise allgemein eingesetzten Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Bei einer bevorzugten oralen Darreichungsform werden vorzugsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen auch als Depotform zubereitet.

[0027] Daneben sind parenterale Arzneiformen, wie Injektionslösungen oder aber Suppositorien in Betracht zu ziehen.

[0028] Arzneiformen als Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln, die einen Depoteffekt erzielen können, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

[0029] Analog lassen sich Dragees durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker bereiten. Die Drageehülle kann dabei auch aus mehreren Schichten bestehen, wobei beispielsweise die oben genannten Hilfsstoffe verwendet werden.

[0030] Die Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemässen Wirkstoff können zur Verbesserung des Geschmacks mit Stoffen, wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker, und/oder mit Aromastoffen, wie Vanillin oder Orangeextrakt, versetzt werden. Weiterhin können sie mit Suspenderhilfsstoffen, wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoesäure, vermischt werden.

[0031] Die Kapseln können durch Mischen des Arzneistoffes mit Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, hergestellt werden, die dann in die Kapseln eingebracht werden.

[0032] Suppositorien können vorzugsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit geeigneten Trägermaterialien, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykolen oder dessen Derivaten, hergestellt werden.

[0033] Die galenische Zubereitung enthält die Wirkstoffe in einer Menge von 1 bis 100 mg, wobei bei einer Anwendung am Menschen von 1 bis 600 mg pro Tag benötigt werden.

[0034] Durch die nachfolgenden Beispiele wird die vorliegende Erfindung erläutert, aber nicht eingeschränkt.

#### Beispiel 1

##### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

##### 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

[0035] 1 g 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethyldioxy)methyl]phenyl]-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 30 ml abs. THF gelöst, mit 1,0 g Molsieb 3 Å versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, tropft 1,5 ml Trifluormethyltrimethylsilan zu, rührt 10 Minuten lang nach und gibt dann 1 g Tetrabutylammoniumfluorid zu. Nach 10 min bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1 n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, gibt jeweils 100 ml Wasser und Essigester zu, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Nach Zugabe von Aceton verbleiben 1,05 g gelbe Kristalle. Umkristallisation aus Aceton und Behandlung mit tert.-Butylmethylether ergeben 480 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd. Die Mutterlauge wird mittels Chromatographie gereinigt und ergibt weitere 320 mg Aldehydprodukt.

Schmp.: 284 bis 292°C (Aceton)

$\alpha_D = +221^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: 0.58 (s, 3H, H-18); 4.51 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 8.3 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.97 (s, 1H, CH=O).

MS (m/e, 70 eV): 444.19061 (M<sup>+</sup>, 100%), 426.18390 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O).

##### b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

##### 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 1)

[0036] 549 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd werden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 83 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (0,05–0,063 mm) mit einem Hexan/Essigester-Gradienten gereinigt. Es werden 493 mg Rohprodukt erhalten, die aus tert.-Butylmethylether/n-Hexan umkristallisiert werden.

Schmp.: 163 bis 167°C unter Zersetzung (tert.-Butylmethylether/n-Hexan)

$\alpha_D = +244^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.60 (s, 3H, H-18); 4.44 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz, CH-arom.); 7.50 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.70 (s, 1H, NOH), 8.10 (s, 1H CH=N).

MS/m7e, 70 eV): 459.20001 (M<sup>+</sup>), 442.199931 (M<sup>+</sup>-OH, 100%).

#### Beispiel 2

##### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

##### 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

[0037] 20 g 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethyldioxy)methyl]phenyl]-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17-on werden in 600 ml Diethylether suspendiert und unter Rühren auf -78°C gekühlt. Es werden 48 g Pentafluorethyljodid zugegeben und anschliessend langsam 76 ml einer 1,5 ml Lösung von Methylithium-Lithiumbromidkomplex in Diethylether zugegeben. Es wird 2 Stunden lang bei -78°C gerührt und dann auf 2 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Anschliessend wird mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 200 ml

70%iger Essigsäure aufgenommen und 60 min lang auf 60°C erwärmt. Man lässt abkühlen und versetzt mit 400 ml Wasser, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit tert.-Butylmethylether ausgekocht. Man erhält 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd.

Schmp.: 220 bis 230°C (tert.-Butylmethylether)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.58 (s, 3H, H-18), 4.52 (d, 1H, J = 7.03 Hz, H-11α), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 7.81 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 9.96 (s, 1H, CH=O).

<sup>19</sup>F-NMR: 77.8 (3F, CF<sub>3</sub>), 119 (2F, CF<sub>2</sub>)

#### b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4)

[0038] 2.5 g 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd werden in 32 ml Pyridin gelöst und mit 450 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Man giesst in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet und reinigt mittels Chromatographie. Nach Umkristallisation aus Aceton wird 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim erhalten.

Schmp.: 220 bis 230°C

<sup>1</sup>H-NMR: 0.59 (s, 3H, H-18); 4.45 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-11α), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz, CH-arom.); 7.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 8.10 (s, 1H CH=N) 8.24 (s, 1H, NOH),

<sup>19</sup>F-NMR: 77.3 (3F, CF<sub>3</sub>), 119 (2F, CF<sub>2</sub>)

#### Beispiel 3

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-(ethylamino)carbonyl-oxim (Verbindung Nr. 6)

[0039] 1.4 g 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4) werden in 50 ml Toluol gelöst, mit 2.26 ml Triethylamin sowie 1.2 ml Ethylisocyanat versetzt und auf 60°C erwärmt. Das Gemisch wird 1.5 Stunden lang gerührt, auf 10°C gekühlt, mit 25 ml wässriger Ammoniaklösung sowie 100 ml Essigsäureethylester versetzt und 30 min lang nachgerührt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-(ethylamino)carbonyl-oxim.

Schmp.: 140 bis 146°C (Essigsäureethylester)

<sup>1</sup>H-NMR: 0.59 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 6.2 (t, 1H, J = 5.7 Hz, -NH-) 7.27 und 7.59 (2d, je 2H, J = 9 Hz, CH-arom.), 8.29 (s, 1H, CH=N).

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 77.6 (3F, CF<sub>3</sub>), 119 (2F, CF<sub>2</sub>)

#### Beispiel 4

##### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

a1) Stufe A

11β-[[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17β-trimethoxy-estr-9-en-5α-ol

[0040] 602 mg 3,3-Dimethoxy-11β-[[4-(1,1-ethylendioxy)-methyl]phenyl]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-estr-9-en-5α,17β-diol werden unter Kühlung und Argon-Schutzgas in 5 ml Toluol gelöst. 232 mg Kalium tert.-butanolat werden portionsweise im Wechsel mit Methyljodid in Toluol über 2 Stunden zugefügt. Nach 3 Stunden wird mit 20 ml Wasser versetzt, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Toluol nachextrahiert, der vereinigte Extrakt neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

[0041] Nach Einengung werden 662 mg Rohprodukt als Schaum erhalten, das ohne weitere Reinigung in die Stufe B eingesetzt wird.

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.56 (s, 3H, H-18); 2.35 (s, 1H, OH), 3.20 und 3.22 (2s, je 3H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (m, 4H, Ethylendioxy), 4.29 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-11α), 4.62 (s, 1H, CH), 5.74 (s, 1H, 5-OH), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz, CH-arom.); 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz, arom. CH)

a2) Stufe B

4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd

[0042] 640 mg 11β-[[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17β-trimethoxy-estr-9-en-5α-ol werden unter Argon-Schutzgas in 10 ml Aceton gelöst, mit 300 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser eingerührt, wobei ein Produkt flockig ausfällt. Mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 411 mg Rohprodukt, das mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie gereinigt wird.



matographie gereinigt wird.

Schmp.: 160 bis 162°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tert.-Butylmethylether, n-Hexan)

$\alpha_D = +200^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.61 (s, 3H, H-18); 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.49 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.96 (s, 1H, CH=O).

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 78.3 (s), 110.5 (d) und 113.7 (d)

#### b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 13)

[0043] Diese Verbindung wird entsprechend der Vorschrift gemäss Beispiel 2 aus 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin hergestellt.

Schmp.: 122 bis 124°C (tert.-Butylmethylether)

$\alpha_D = +188^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.64 (s, 3H, H-18); 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, 2H, J = 7.6 Hz, CH-arom.); 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 8.02 (s, 1H, NOH), 8.10 (s, 1H CH=N).

#### Beispiel 5

4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-((4'-trifluormethoxy)phenylamino)carbonyl-oxim}

[0044] Diese Verbindung wird entsprechend Beispiel 3 aus 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim mit 4'-Trifluormethoxymethylphenylisocyanat in Toluol hergestellt farblos Schaum

$\alpha_D = +149^\circ$  (Chloroform)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, TMS): 0.64 (s, 3H, H-18), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.21 und 7.54 (2d, je 2H, J = 8.8 Hz, CH-arom.), 7.31 und 7.65 (2d, je 2H, J = 8.0 Hz, CH-arom.), 8.16 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, CH=N).

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 58.4 (s), 78.3 (s), 110.7(d) und 113.8 (d)

#### Beispiel 6

##### a) Herstellung des Ausgangsmaterials

##### a1) Stufe A

4-[3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-estr-9-en-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-ethylenketal

[0045] 70 ml DMSO werden mit 1,54 g Kalium-tert.-butanolat bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft 0,8 ml Trifluorethanol zu, rührt 10 Minuten lang nach und fügt anschliessend eine Lösung von 1,36 g 4-(3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-17(S)-spiroepoxy-estr-9-en-11 $\beta$ -yl)-benzaldehyd-ethylenketal in 30 ml DMSO zu. Unter Argonschutz wird auf 40°C erwärmt. Nach jeweils 3 und 5 Stunden werden weitere 0,8 ml Trifluorethanol und 1,54 g Kalium-tert.-butanolat zugefügt. Nach 12 Stunden wird mit wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit Toluol ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 2,8 g Rohprodukt erhalten, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird. Dieses gereinigte Produkt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

$\alpha_D = -1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

MS: m/e 596.29809 M<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>)

##### a2) Stufe B

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd

[0046] 862 mg 4-[3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-estr-9-en-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-ethylenketal werden in 15 ml Aceton gelöst, mit 1,5 ml Wasser und 350 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält 663 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd als Schaum. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt.

Schmp.: 100 bis 103°C (Ether)

$\alpha_D = +169^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR: [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS]: 0.53 (s, 3H, H-18); 3.45 und 3.91 (2 m, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>); 4.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz, CH-arom.); 7.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 9.98 (s, 1H, CH=O).

# DE 102 21 034 A 1

## b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethoxy)methyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 22)

[0047] Zur Herstellung der Titelverbindung werden 340 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,1-trifluorethoxy)methyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd gemäss Beispiel 2 umgesetzt. Es werden 326 mg Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254nm</sub> gereinigt. Schmelzpunkt: 132 bis 136°C (Ether)

$\alpha_D = +182^\circ$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  in ppm, TMS): 0.55 (s, 3H, H-18), 3.45 und 3.89 (m, je 2H, CH<sub>2</sub>), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, HA), 7.20 und 7.49 (2d, je 2H, J = 8.4 Hz, CH-arom.), 7.60 (s, 1H, OH), 8.11 (s, 1H, CH=N).

<sup>19</sup>F-NMR (386 MHz): 58.4 (s), 78.3 (s), 110.7(d) und 113.8 (d)

## Beispiel 7

### a) Herstellung der Ausgangsverbindung

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd

[0048] 965 mg 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethylenedioxy)methyl]phenyl]-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 35 ml abs. THF gelöst, mit 1.0 g Molsieb 3 A versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, tropft 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu, rührt 10 Minuten lang nach und gibt dann 55 mg Teurabutylammoniumfluorid zu. Nach 10 Minuten bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1 n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, rührt 2 Stunden lang nach, kühlt wieder auf 0°C ab und fügt weitere 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu. Nach 15 Minuten wird die Lösung durch Zugabe von 15 ml 1 N HCl hydrolysiert. Nach weiteren 30 Minuten werden 100 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt, und die Lösung wird mit Essigester extrahiert. Man wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Das braune Rohprodukt (924 mg) wird mittels Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan 1 : 2 gereinigt. Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt 485 mg 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-pentafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd.

### b) Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung

4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 10)

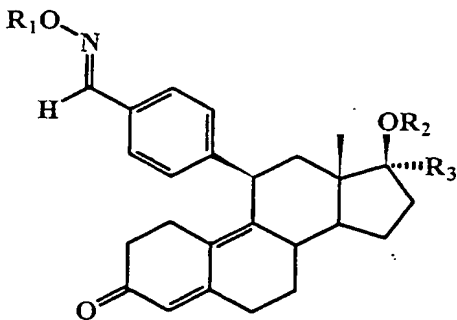
[0049] Die Titelverbindung wird aus 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin gemäss Beispiel 2 hergestellt.

Schmp. 170 bis 175°C

<sup>1</sup>H-NMR: 0.59 (s, 3H, H-18); 4.45 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-11 $\alpha$ ), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz, CH-arom.); 7.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 8.10 (s, 1H CH=N) 8.24 (s, 1H, NOH)

## Patentansprüche

1. 17 $\alpha$ -Fluoralkyl-11 $\beta$ -benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel I



## I

worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, COR<sub>4</sub>, COOR<sub>4</sub>, COSR<sub>4</sub> oder CONHR<sub>5</sub> steht, worin R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder unsubstituiertes oder

substituiertes Aryl ist,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Acyl steht und

R<sub>3</sub> für eine C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylthiocarbonyl, Ethylthiocarbonyl, Ethylaminocarbonyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenylaminocarbonyl steht.

3. 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass der substituierte Phenylaminocarbonylrest ein mit einem C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Perfluoralkylrest substituiert ist.

4. 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht.

5. 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für 1,1,1-Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl oder 1,1,1-Trifluorethyloxy steht.

6. 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 bis 5, nämlich

1) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

2) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(Z)-oxim

3) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

4) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

5) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetylloxim

6) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

7) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

8) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

9) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

10) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

11) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

12) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

13) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

14) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetylloxim

15) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

16) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-[(4'-trifluormethoxy)phenylamino]carbonyl]oxim

17) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

18) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

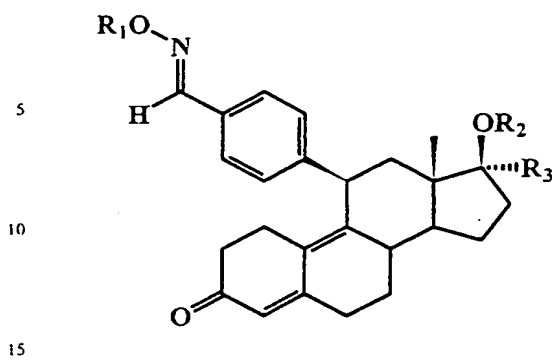
19) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

20) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

21) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

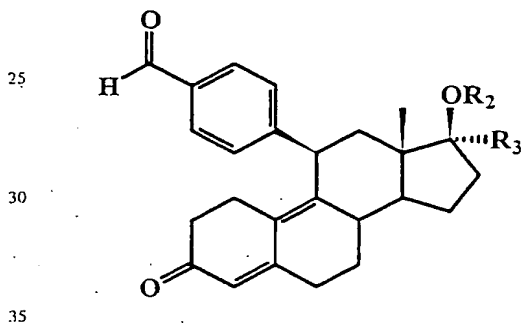
22) 4-[17β-Hydroxy-17α-[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim.

7. Verfahren zur Herstellung von 17α-fluoralkylierten-11β-Benzaldoxim-Steroiden mit der allgemeinen Formel I



I

20 worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass ein 11β-Benzaldehyd mit der allgemeinen Formel II



II

- 40 mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umgesetzt wird, so dass ein 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroid entsteht, worin  $R_1$  Wasserstoff ist, und diese Verbindung gegebenenfalls verestert, verethert oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat überführt wird.
- 45 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz des Hydroxylamins ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat ist.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass das basische Lösungsmittel Pyridin ist.
- 50 10. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens ein 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroid mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
11. Verwendung der 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln.